

PCT/JP00/06601
10/089215 26.10.00
JP00/06601

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月27日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第271843号

出願人

Applicant (s):

小野薬品工業株式会社

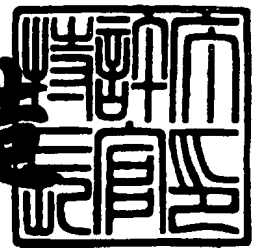
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月13日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



【書類名】 特許願

【整理番号】 P0JP-5

【提出日】 平成11年 9月27日

【あて先】 特許庁長官 近藤 隆彦 殿

【国際特許分類】 C07D239/00
C07D271/10
C07B 35/02
C07B 37/10
C07B 41/06
C07B 43/06
A61K 31/41

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 小嶋 勉

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 岡田 任功

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 蜂谷 勝敏

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 元井 孝博

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸第50号10番地 小野薬品工

業株式会社 福井総合研究所内

【氏名】 橋本 信介

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 上野 利雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

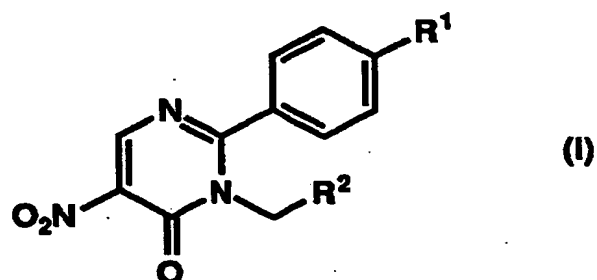
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
 【発明の名称】 ピリミジン誘導体
 【特許請求の範囲】

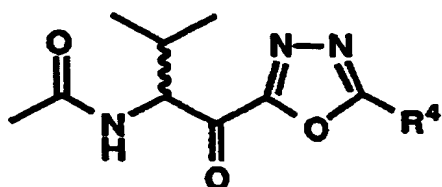
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



[式中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、
 R^2 は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基、
 フラン-2-イル基、 $-\text{CHO}$ 基、 $-\text{COOH}$ 基または

【化 2】



を表わし、

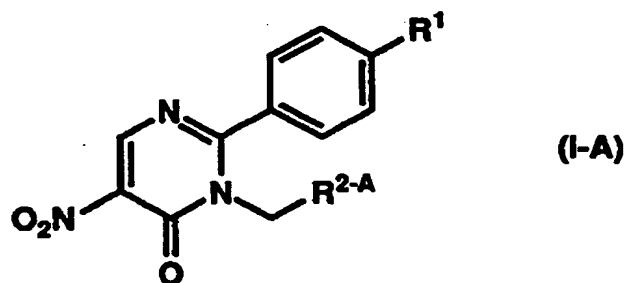
R^3 はメチル基またはエチル基を表わし、

R^4 はメチル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、フェニル基、
 1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフ
 ルオロメチルベンジル基、3, 4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメ
 チルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α , α -ジメチル
 -3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3, 4-メチレ
 ンジオキシベンジル基を表わす。]

で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩。

【請求項 2】 一般式 (I-A)

【化 3】

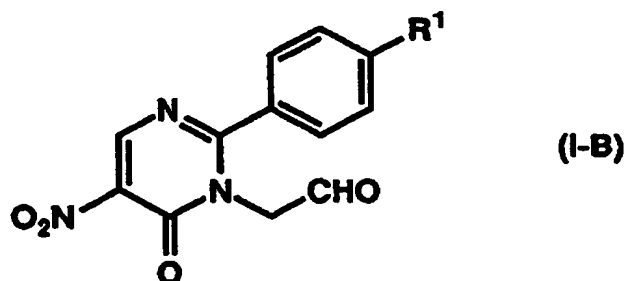


(式中、 R^{2-A} は $-CH(OR^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-CH=CH_2$ 基またはフラン-2-イルを表わし、他の記号は請求項 1 項と同じ意味を表わす。)

で示される請求項 1 項化合物。

【請求項 3】 一般式 (I-B)

【化 4】

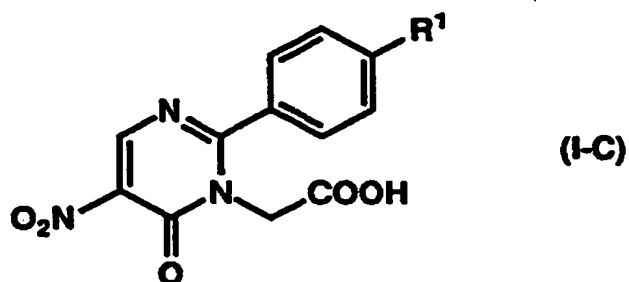


(式中、 R^1 は請求項 1 項と同じ意味を表わす。)

で示される請求項 1 項化合物。

【請求項 4】 一般式 (I-C)

【化5】

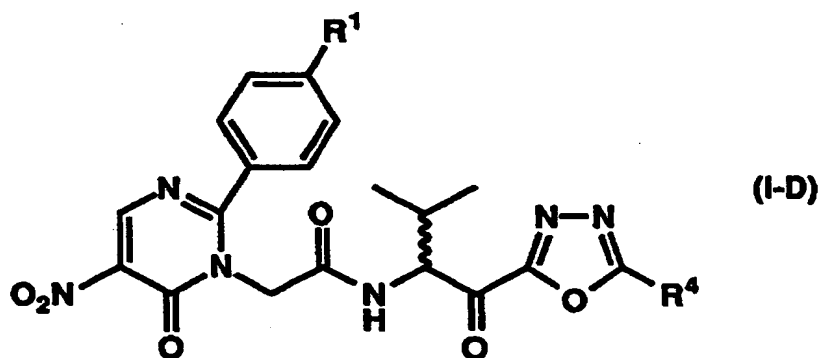


(式中、 R^1 は請求項1項と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1項化合物。

【請求項5】 一般式 (I-D)

【化6】



(式中、すべての記号は請求項1項と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1項化合物。

【請求項6】 化合物が

- (1) 1-(2, 2-ジメトキシエチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン、
- (2) 1-(t-ブトキシカルボニルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン、
- (3) 1-(2-プロペニル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,

6-ジヒドロピリミジン、または

(4) 1-(フラン-2-イルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジンである請求項2項記載の化合物。

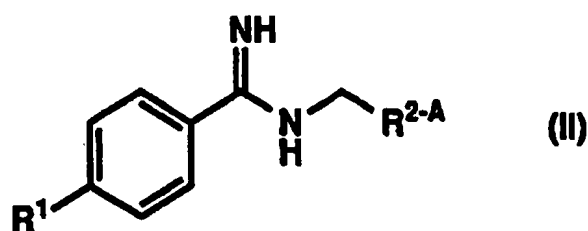
【請求項7】 化合物が1-(ホルミルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジンである請求項3項記載の化合物。

【請求項8】 化合物が6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イルメチルカルボン酸である請求項4項記載の化合物。

【請求項9】 化合物がN-[(1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-[6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセトアミドである請求項5項記載の化合物。

【請求項10】 一般式 (I I)

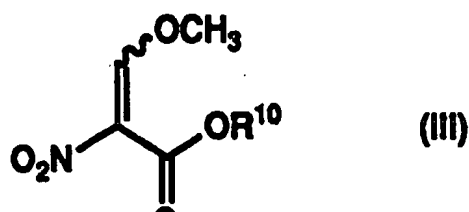
【化7】



(式中、すべての記号は請求項2項と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (III)

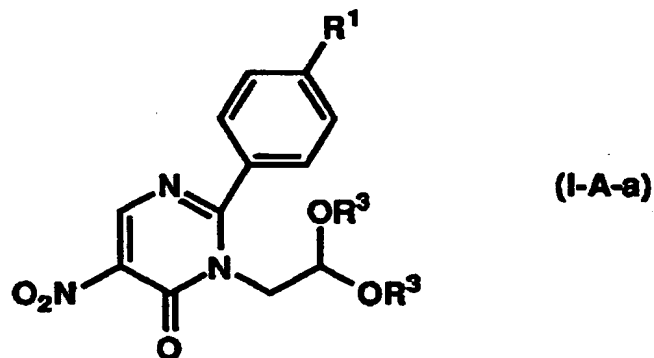
【化8】



ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることを特徴とする請求項 2 項記載の一般式 (I-A) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 1 1】 請求項 2 項記載の一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $-CH(OR^3)_2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-a)

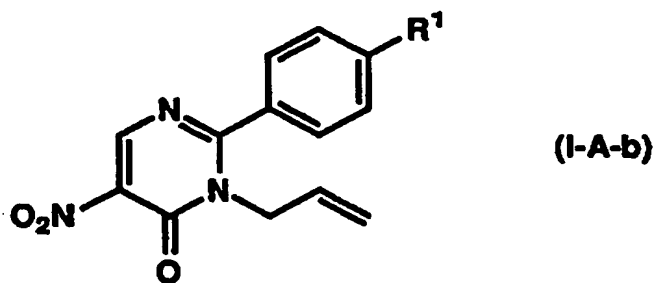
【化 9】



(式中、すべての記号は請求項 1 項と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことを特徴とする請求項 3 項記載の一般式 (I-B) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 1 2】 請求項 2 項記載の一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $-CH=CH_2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-b)

【化 1 0】

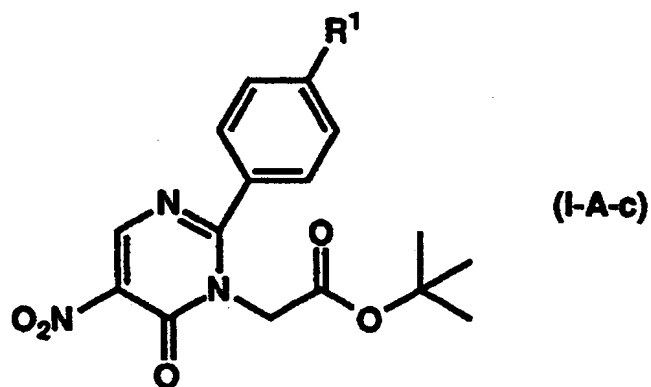


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求項 3 項記載の一般式 (I-B) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 1 3】 請求項 2 項記載の一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $t-$

ブトキシカルボニル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-c)

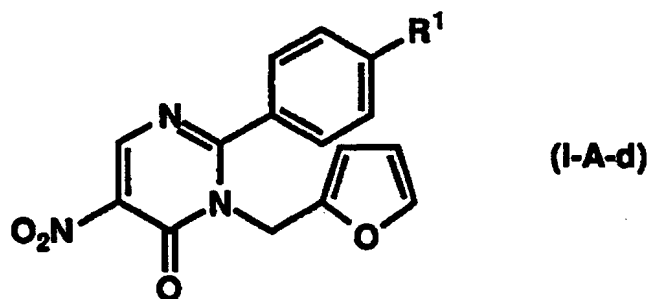
【化 11】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことを特徴とする請求項 4 項記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 14】 請求項 2 項記載の一般式 (I-A) のうち R^{2-A} がフラン-2-イル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-d)

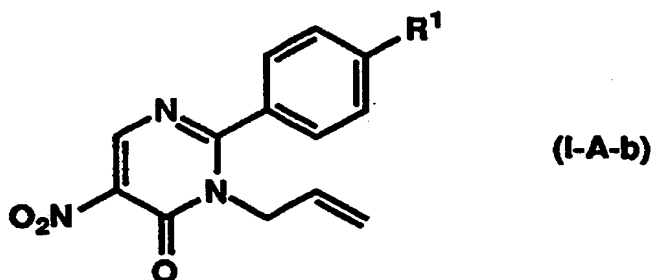
【化 12】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求項 4 項記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 15】 請求項 2 項記載の一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $-CH=CH-$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-b)

【化 13】

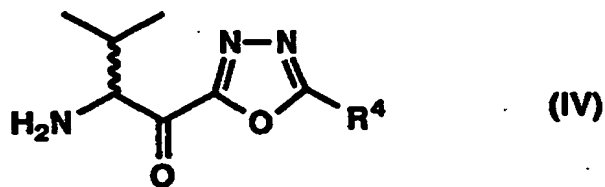


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 示される化合物を酸化剤存在下での酸化開裂反応に付すことを特徴とする請求項 4 項記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 16】 請求項 3 項記載の一般式 (I-B) 示される化合物を酸化反応に付すことを特徴とする請求項 4 項記載の一般式 (I-C) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 17】 請求項 4 項記載の一般式 (I-C) で示される化合物と一般式 (I-V)

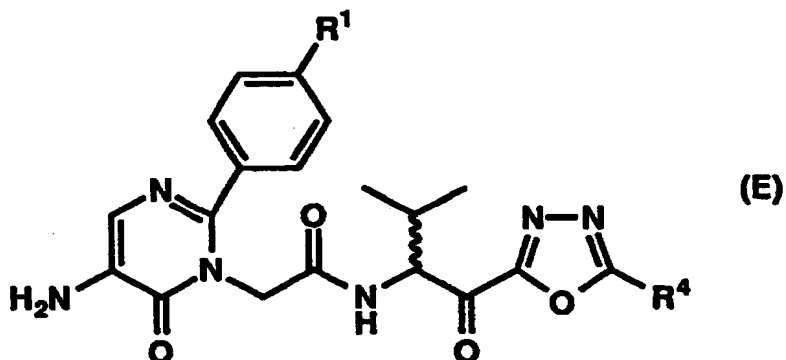
【化 14】



(式中、すべての記号は請求項 1 項と同じ意味を表わす。) 示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする請求項 5 項記載の一般式 (I-D) で示されるピリミジン誘導体の製造方法。

【請求項 18】 請求項 5 項記載の一般式 (I-D) で示される化合物を還元反応に付すことを特徴とする一般式 (E)

【化 1 5】



(式中、すべての記号は請求項 1 項と同じ意味を表わす。) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩の製造方法。

【請求項 1 9】 請求項 5 項記載の一般式 (I - D) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有する薬剤。

【請求項 2 0】 請求項 5 項記載の一般式 (I - D) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

【請求項 2 1】 請求項 5 項記載の一般式 (I - D) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含有するエラスターゼによるエラスチン分解、コラーゲン繊維の分解、および／またはプロテオグリカン分解の異常亢進に起因する疾患〔肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化、成人呼吸窮迫症 (ARDS)、糸球体腎炎、心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、歯根膜病〕の治療および／または予防。

【発明の詳細な説明】

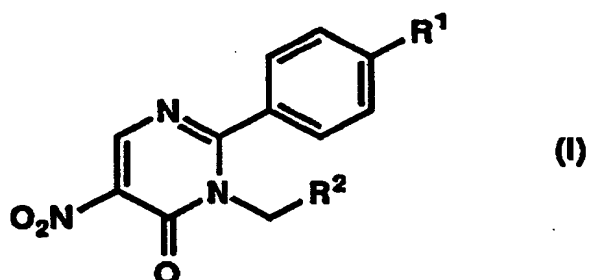
【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なピリミジン誘導体および／またはそれらを用いた製造方法に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)

【化 16】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

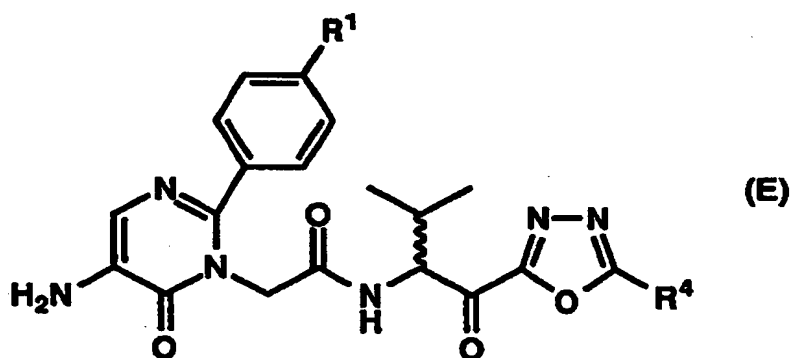
で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩、

(2) それらの製造方法、

(3) それらを有効成分として含有する薬剤、および／または

(4) それらを用いた一般式 (E)

【化 17】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】

本発明のピリミジン誘導体は、新規な化合物であり、かつ医薬品の中間体として有用な化合物である。ピリミジン骨格を有する医薬品としては、例えば、

(1) 特開平 5-286946 号、特表平 7-505876 号、特表平 7-50

5877号およびJ. Med. Chem., 38, 98 (1995) には、エステラーゼ阻害剤として有用であることが開示されている。

(2) WO98/24806号には、セリンプロテアーゼ（特に、エステラーゼ）阻害剤として有用であることが開示されている。

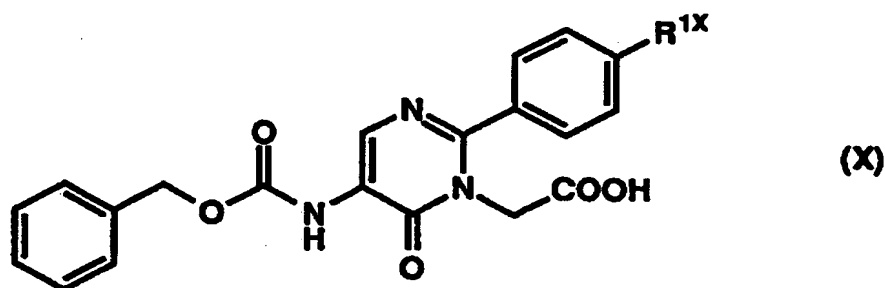
(3) WO96/33974号およびWO98/09949号には、キマーゼ阻害剤として有用であることが開示されている。

(4) 特表平9-511249号およびJ. Med. Chem., 39, 2438 (1996) には、インターロイキン-1 β 変換酵素阻害剤として有用であることが開示されている。

【0003】

上記明細書には、一般式 (X)

【化18】



(式中、R¹Xは種々の置換基を表わす。)

で示される化合物を中間体として経由して、種々の阻害剤が合成されている。

【0004】

従って、一般式 (X) で示される化合物は、医薬品の製造中間体として非常に重要であり、その製造方法は、以下の反応工程式1によって製造されることが、特開平5-286946号に記載されている。

【0005】

反応工程式1中、

R¹Xは、種々の置換基を表わし、

R^2X は、ジメトキシメチル基、ジエトキシメチル基またはビニル基を表わし、

Et_3N はトリエチルアミンを表わし、

DPPA はジフェニルリン酸アジドを表わし、

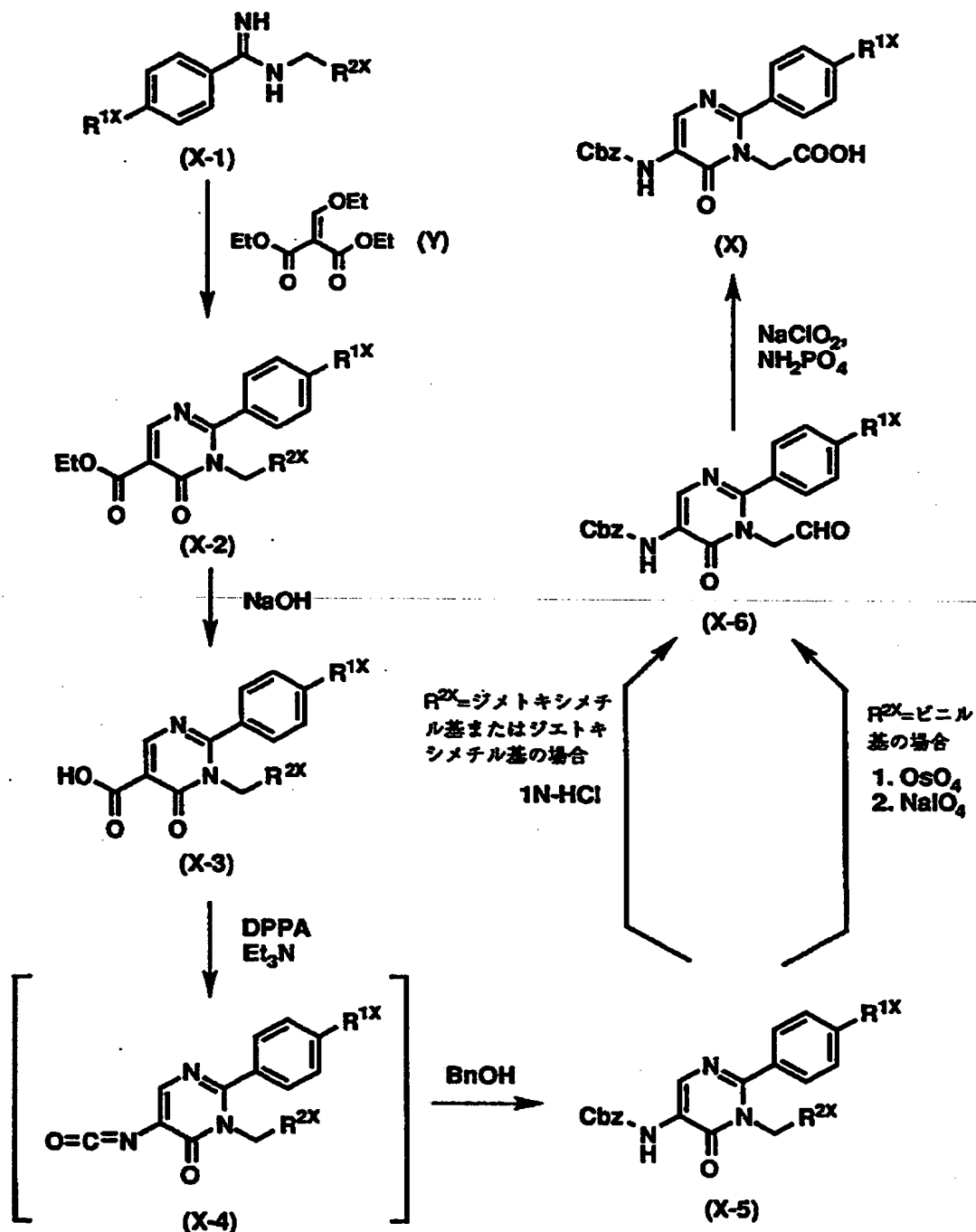
$BnOH$ はベンジルアルコールを表わし、

Cbz はベンジルオキシカルボニル基を表わす。

【0006】

【化 19】

反応工程式 1



【0007】

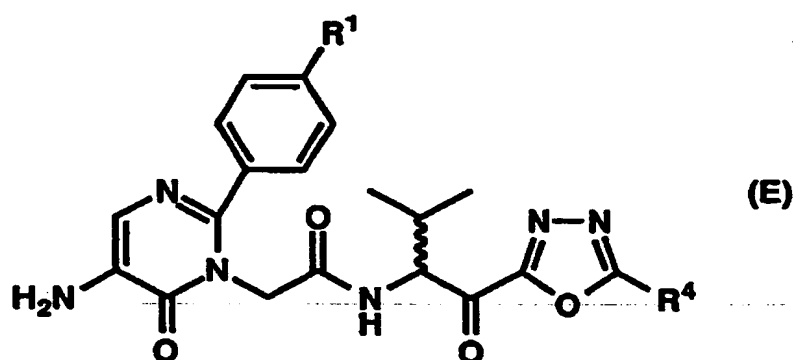
反応工程式 1 で示される従来法では、一般式 (X-3) で示される化合物から一般式 (X-5) で示される化合物を製造するために、クルチウス (Curutius) 転位反応を行っている。しかし、この転位反応は反応進行時に窒素ガスが大量に

生成する。そのために実験室レベルでの少量合成においては、問題とならないが、工業的大量合成においては、爆発等の危険が予測されることから、大きな問題であった。このような点から、クルチウス転位反応を行なわないピリミジン誘導体の製造方法が望まれていた。

【0008】

さらに、WO98/24806号には、一般式 (E)

【化20】



[式中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、 R^4 はメチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、フェニル基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。]

で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩がセリンプロテアーゼ（特に、エラスターゼ）阻害剤として有用であることが開示されている。また、それらの製造方法としては、反応工程式1で製造した一般式 (X) の $R^1 X$ が水素原子またはフッ素原子を表わす一般式 (E-1) の化合物を用いて、以下に示した反応工程式2の方法によって製造されることが記載されている。

【0009】

反応工程式 2 中、

R¹ または R⁴ は前記と同じ意味を表わし、

EDC は 1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミドを表わし、

HOB T は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わし、

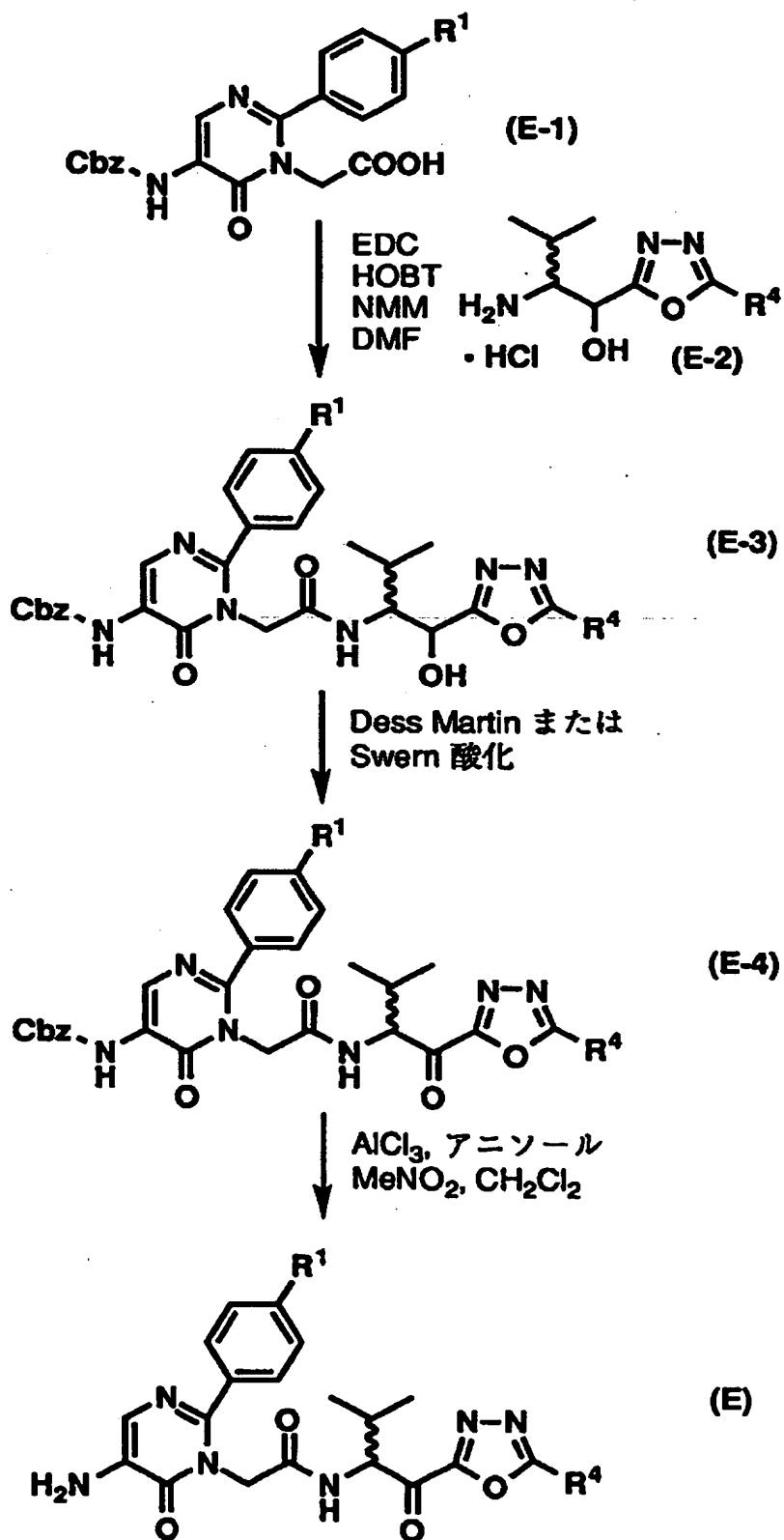
NMM は N - メチルモルホリンを表わし、

DMF はジメチルホルムアミドを表わす。

【 0 0 1 0 】

【 化 2 1 】

反応工程式 2



【0011】

従って、WO98/24806号で示される方法では、一般式(E)で示されるピリミジン誘導体は、一般式(X-1)で示されるアミジン誘導体と式(Y)で示されるジエチルエトキシメチレンマロネートの反応から R^2X がジメトキシメチル基またはジエトキシメチル基の場合は、8段階で製造され、 R^2X がビニル基の場合は、9段階で製造されることが考えられる。そこで、一般式(E)で示されるピリミジン誘導体を工業的大量合成を行なうにおいては、もっと効率よい短段階で製造できる方法が望まれていた。

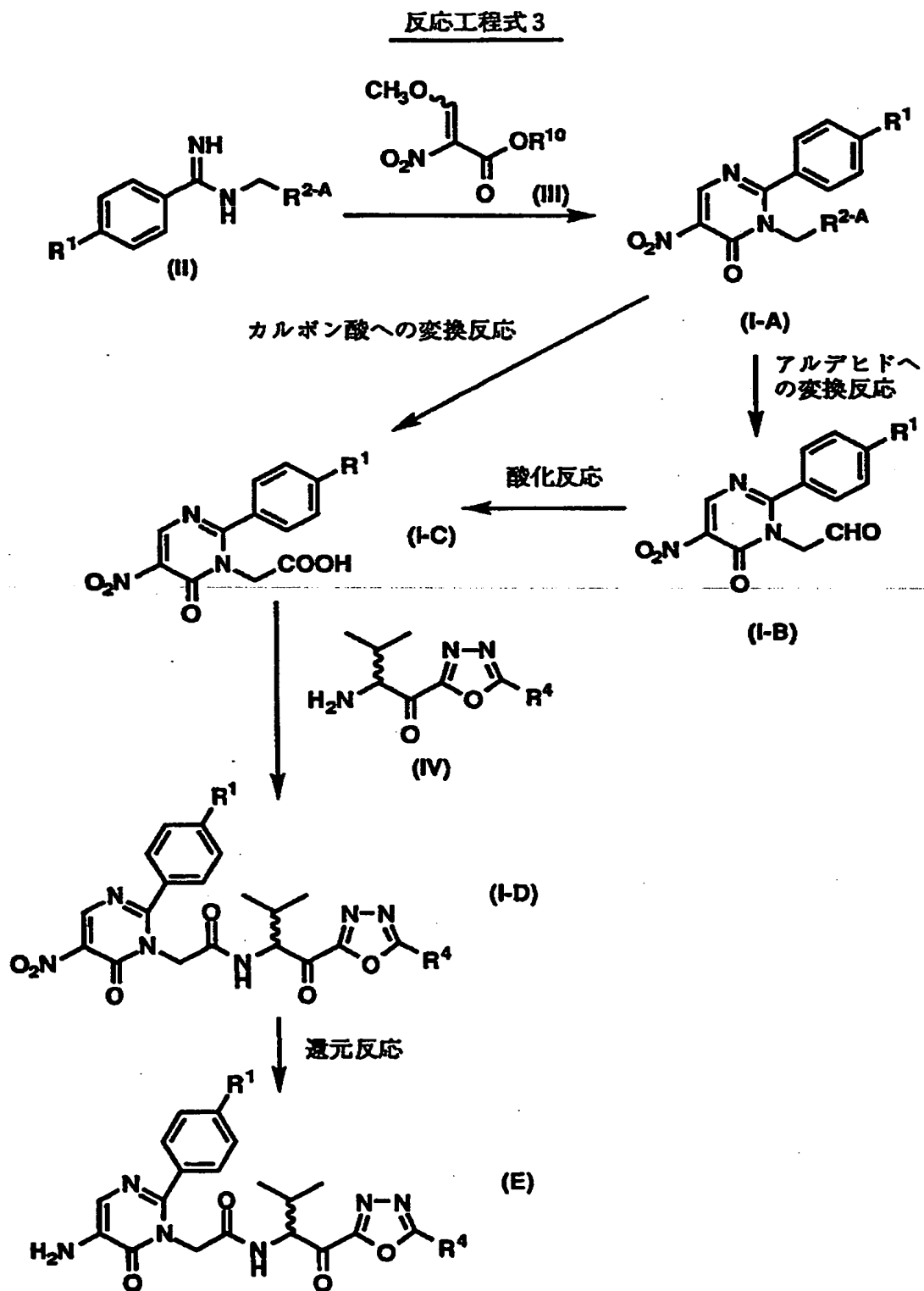
【0012】

本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意研究を行なった結果、下記反応工程式3で示される方法を見出した。

【0013】

反応工程式3中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、
 R^{2-A} は $-CH(OR^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-CH=CH_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わし、
 R^3 はメチル基またはエチル基を表わし、
 R^{10} はメチル基またはエチル基を表わし、
 R^4 はメチル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、フェニル基、1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3,4-メチレ

【化 2 2】



【0015】

本発明者らが見出した反応工程式 3 で示される製造方法によって、クルチウス転位反応を経由することなく、一般式 (E) で示される化合物を製造可能であることを見出した。

また、一般式 (E) で示される化合物を一般式 (II) で示されるアミジン誘導体と式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エチルエステルとの反応から 4 段階または 5 段階で製造可能であることも見出した。

【0016】

さらに、この工程式中の一般式 (I-A)、(I-B)、(I-C) および (I-D) で示される化合物は、一般式 (E) で示される公知のセリンプロテアーゼ（特にエラスターゼ）阻害剤の重要な合成中間体であることを見出し、かつそれらが新規化合物であることも見出した。

一般式 (I-D) で示される化合物がエラスターゼ阻害作用を有することも見出した。

【0017】

N 原子に置換基をもたないアミジン化合物であるフェニルアミジンと 3-エトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステルとの反応は公知である (J. Heterocyclic Chem., 22, 337 (1985) 参照)。しかし、本発明の出発原料である一般式 (II) で示されるような N 原子に置換基をもつアミジン誘導体と一般式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体との反応は、全く知られておらず、新規である。

【0018】

文献には、1 当量の 3-エトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステルに対し、3 当量のアミジン誘導体を反応させることによって、最も収率よく 5-ニトロ

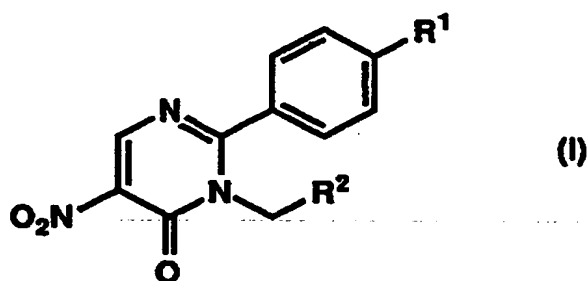
の存在下または非存在下で、1当量の3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体をゆっくり滴下することによって、副生成物の生成を抑え、収率よく5-ニトロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン誘導体が製造されることを見出した。

【0020】

【発明の開示】

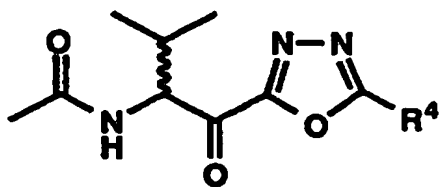
1) 一般式 (I)

【化23】



〔式中、 R^1 は水素原子またはフッ素原子を表わし、
 R^2 は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基、
 フラン-2-イル基、 $-\text{CHO}$ 基、 $-\text{COOH}$ 基または

【化24】



を表わし、

R^3 はメチル基またはエチル基を表わし、

R^4 はメチル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基、フェニル基、

1-メチルシクロプロピル基、ベンジル基、3-メチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3,4-メチレンジオキシベンジル基、 α , α -ジメチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル基、 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジル基または α , α -ジメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル基を表わす。]

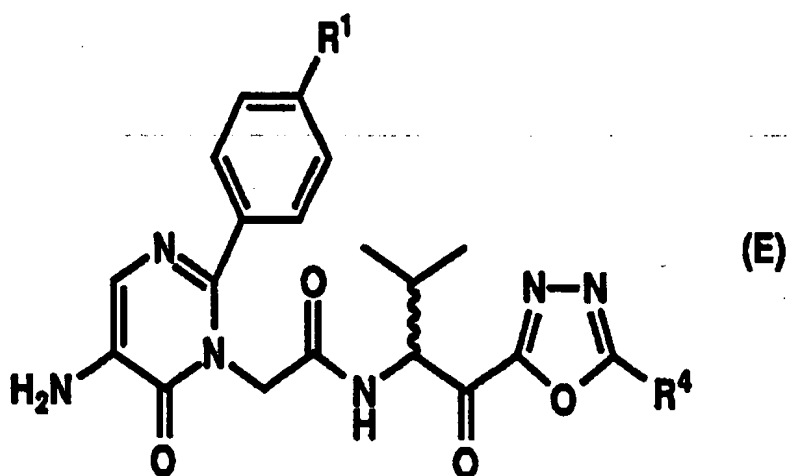
で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩、

2) それらの製造方法、

3) それらを有効成分として含有する薬剤、および/または

4) それらを用いた一般式 (E)

【化 25】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩の製造方法に関する。

【0021】

【化 2 7】



は紙面の手前側（すなわち β - 配置）に結合していることを表わし、

【化 2 8】



は α -、 β - またはそれらの混合物であることを表わすか、または E 体、Z 体またはそれらの混合物であることを表わし、

【化 2 9】



は α - 配置と β - 配置の混合物であることを表わす。

【0 0 2 2】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0 0 2 3】

【本発明化合物の製造方法】

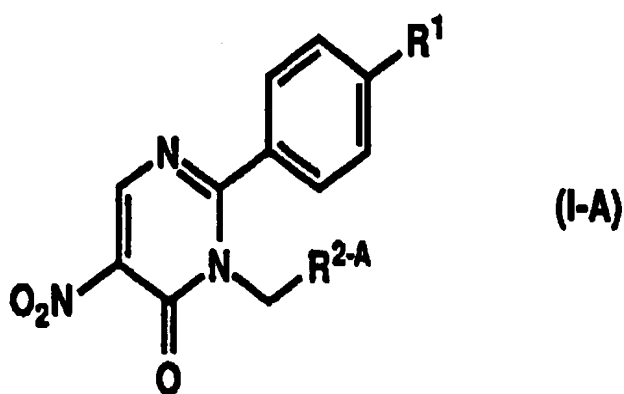
一般式（I）で示される本発明化合物およびその非毒性塩は、以下の方法また

は実施例に記載した方法によって製造できる。

【0024】

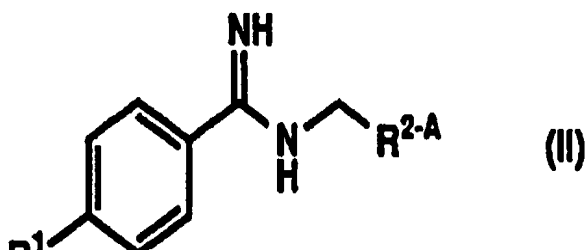
[1] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^2 基が $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)

【化30】

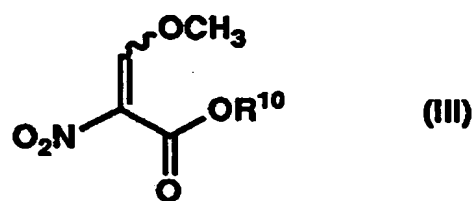


(式中、 R^{2-A} は $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$ 基、 t -ブトキシカルボニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 基またはフラン-2-イル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)

【化31】



【化 3 2】



(R¹⁰ はメチル基またはエチル基を表わす。) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体を反応させることによって製造することができる。

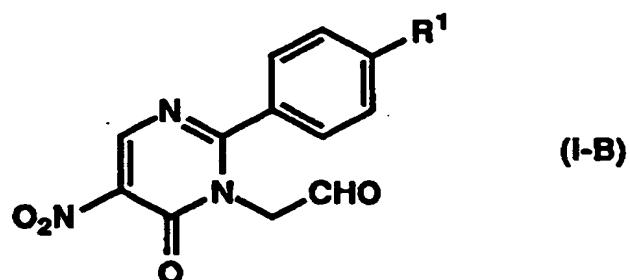
【0025】

先述したように、一般式 (I I) で示されるアミジン誘導体と一般式 (III) で示される 3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エステル誘導体の反応は、新規であり、例えば有機溶媒（メタノール、ベンゼン、トルエン等）中、添加物（酢酸カルシウム、酢酸マンガン、フッ化セシウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、またはこれらの混合物等）の存在下または非存在下、-20～150℃の温度で反応させることにより行なわれる。

【0026】

〔2〕一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R² 基が -CHO 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-B)

【化 3 3】



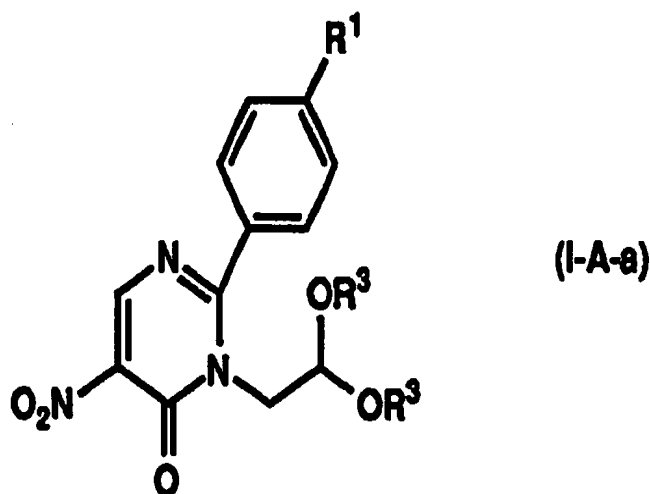
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下

に示した (a) または (b) の方法によって製造することができる。

【0027】

(a) 一般式 (I-B) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $-CH(OR^3)_2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-a)

【化34】

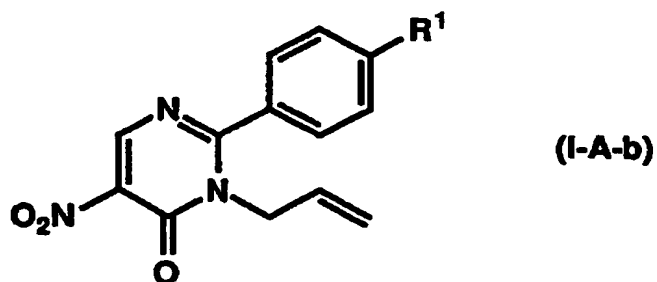


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸加水分解反応に付すことによって製造することができる。

【0028】

酸加水分解反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)、水または無溶媒で、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素酢酸等) 中、0～100℃の温度で行われる。

【化 35】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化開裂反応に付すことによって製造することができる。

【0030】

酸化開裂反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール等）もしくはこれらの混合物中、酸化開裂剤（オゾン、過マンガン酸カリウム等）を用いて、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

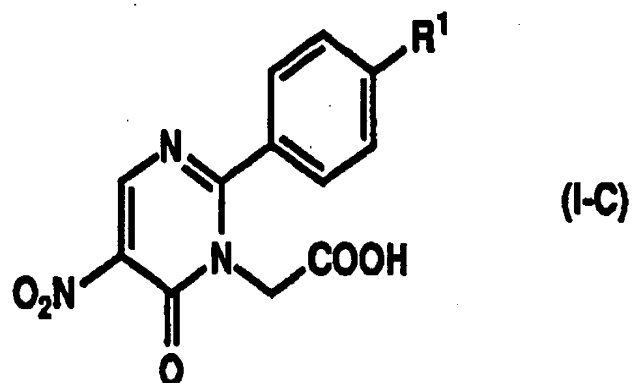
【0031】

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化開裂剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。例えば、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 595-596)に記載されたものが用いられる。

【0032】

〔3〕一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 R^2 基が $-\text{COOH}$ 基を表わす化合物、すなわち一般式(I-C)

【化 36】

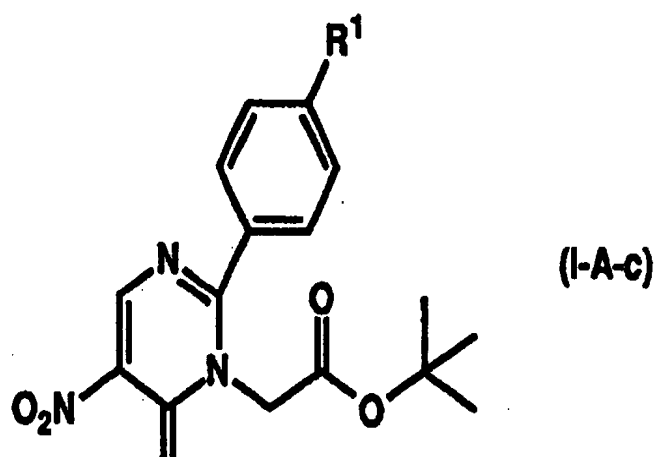


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示した(c)～(f)の方法によって製造することができる。

【0033】

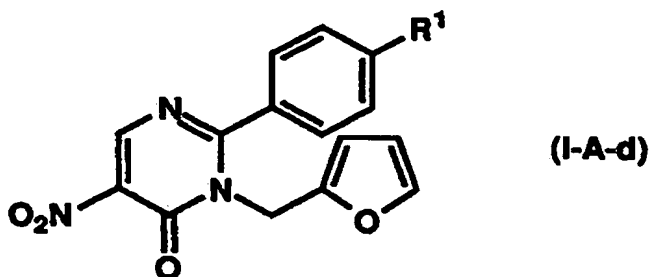
(c) 一般式(I-C)で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式(I-A)のうち R^{2-A} が t -ブトキシカルボニル基を表わす化合物、すなわち一般式(I-A-c)

【化 37】



一般式 (I-A-d)

【化 38】



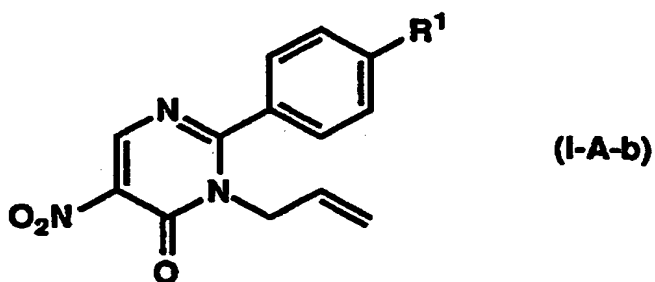
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化開裂反応に付すことによって製造することができる。

酸化開裂反応は前記した方法によって行なわれる。

【0035】

(e) 一般式 (I-C) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-A) のうち R^{2-A} が $-CH=CH_2$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A-b)

【化 39】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 示される化合物を酸化剤存在下での酸化開裂反応に付すことによって製造することができる。

【0036】

酸化剤存在下での酸化開裂反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル等) または水もしくはこれらの

混合物中、酸化剤（塩化ルテニウム、四酸化ルテニウム、過酸化水素水溶液等）の存在下、酸化開裂剤（過ヨウ素酸ナトリウム、オゾン、過マンガン酸カリウム等）を用いて、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

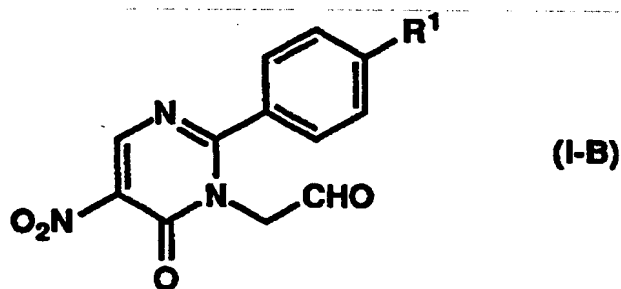
【0037】

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化開裂剤または酸化剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。例えば、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 828-829) に記載されたものが用いられる。

【0038】

(f) 一般式 (I-C) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-B)

【化40】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 示される化合物を酸化反応に付すことによって製造することができる。

【0039】

アルデヒドをカルボン酸への酸化反応は公知であり、例えば有機溶媒（t-ブタノール等）、水または緩衝液（リン酸2水素ナトリウム緩衝液、リン酸2水素カリウム緩衝液等）もしくはこれらの混合物中、オレフィン化合物（2-メチル-2-ブテン、1-メチルプロペン等）の存在下または非存在下、酸化剤（ジ亜塩素酸ナトリウム水溶液、過マンガン酸カリウム等）を用いて、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

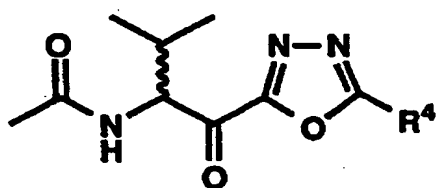
【0040】

当業者には容易に理解できることであるが、上記の反応に用いられる酸化剤としては、上記以外のものでもよく、特に限定されない。例えば、「Comprehensive Organic Transformations」 (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 838-840) に記載されたものが用いられる。

【0041】

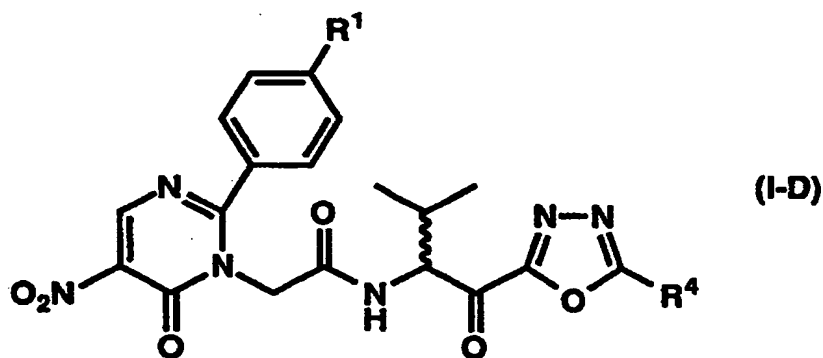
[4] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^2 基が

【化 4 1】



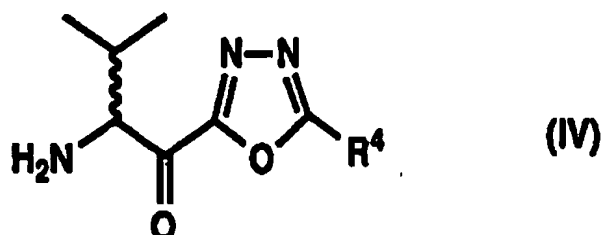
を表わす化合物、すなわち一般式 (I-D)

【化 4 2】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-C) で示される化合物と一般式 (I V)

【化 4 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) 示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

【0042】

アミド化反応は公知であり、例えば

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (I-C) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、一般式 (IV) で示される化合物と不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (I-C) で示される化合物を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

た混合酸無水物を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、一般式（IV）で示される化合物と $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式（I-C）で示される化合物と式（V）で示される化合物を、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いてまたは用いないで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

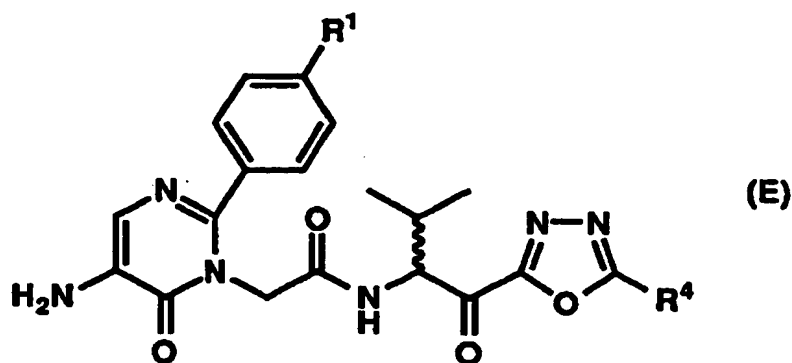
これら1)、2)および3)の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件下で行なうことが好ましい。

一般式（IV）で示される化合物と一般式（I-C）で示される化合物のアミド化反応として好ましくは、混合酸無水物を用いる方法である。

【0043】

[5] 一般式（E）

【化44】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される公知化合物は、一般式(I-D)で示される本発明化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

【0044】

ニトロ基の還元反応は公知であり、例えば加水素分解反応および有機金属を用いた還元反応によって行なわれる。

加水素分解反応は公知であり、加水素分解による脱保護反応は、例えば不活性溶媒[エーテル系(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等]中、水素化触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等)の存在下、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等)または有機酸(例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

有機金属を用いた還元反応は公知であり、例えば水に混和する溶媒(エタノール、メタノール等)中、塩酸水溶液の存在下または非存在下、有機金属(亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄等)を用いて、50~150℃の温度で行なわれる。

一般式(I-D)で示される化合物の還元反応として好ましくは、加水素分解反応を用いる方法である。

【0045】

一般式(II)で示される化合物は、特開平5-286046号に記載されて

に記載されている方法に準じて製造することができる。

一般式 (I V) で示される化合物のラセミ体は、特願平 11-066065 号に記載されており、この化合物を用いると、一般式 (I-D) で示されるピリミジン誘導体のラセミ体も容易に製造することができる。さらに、市販されている光学活性なバリン誘導体を用いて、特願平 11-066065 号に記載の方法と同様にして、光学活性な一般式 (I V) で示される化合物も容易に製造することができる。この光学活性な一般式 (I V) を用いれば、光学活性な一般式 (I-D) で示される化合物も容易に製造することができる。

【0046】

各反応の生成物は、工程ごとに単離、洗浄、乾燥、精製を行ない次の反応に供してもよいし、またそれらの操作をまったく行なわないか、あるいは適当な段階で中止し、次の工程に進んでもよい。各反応における反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、カラムクロマトグラフィ、洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。

【0047】

本発明化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0048】

本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエ

ン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法により、水和物に変換されることもある。

【0049】

【薬理活性】

一般式 (I-D) で示される本発明化合物は、エラスターゼに対して阻害作用を有する。エラスターゼに対する阻害作用は、例えば実験室において以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) ヒト顆粒球エラスターゼに対する阻害作用

0.2mM HEP Sバッファー (pH8.0) (0.5ml)、2.5M塩化ナトリウム水溶液 (0.2ml)、1%ポリエチレングリコール6000 (0.1ml)、蒸留水 (0.13ml)、試験化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液 (0.01ml)、および0.8U/mlヒト顆粒球エラスターゼ (HSE) (0.05ml) の混合溶液を、37℃で20分間、プレインキュベーションした。5mM MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA (DMSO溶液; 0.01ml) を、上記混合溶液に加え、37℃で5分間、インキュベーションした。反応溶液に、50%酢酸 (0.1ml) を加えて反応を停止させた後、遊離したp-ニトロアニリド (pNA) を405nmの吸光度で測定し、次式によって阻害率を求めた。

阻害率 (%) = $[1 - \{ (\text{検体値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値}) \}] \times 100$

その結果、実施例7化合物はIC₅₀が88nMであった。

【0050】

(2) ヒト顆粒球エラスターゼ惹起ハムスターにおけるエラスターゼ阻害作用

雄性シリアン (Syrian) ハムスター (5匹) に、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいは80%ポリエチレングリコール400あるいは2%Tween 80に懸濁した試験化合物を経口投与した。投与60分後、ペンタバルビタールナトリウム (60mg/kg, i. p.) 麻酔下で剥離した気管

支内にHSE (10U/100 μ l/Lung)を投与して、肺傷害を惹起した。惹起60分後、放血致死させ、生理食塩水(2.5ml)で気管支肺胞を洗浄し、洗浄液(BALF)を回収した。回収したBALF(0.5ml)を、2%炭酸ナトリウム水溶液で4倍に希釈し、超音波処理を10秒間行った。さらに、2%炭酸ナトリウム水溶液で2.5倍に希釈した液を、414nmの吸光度で測定し、検量線によりBALF中の血液量を算出した。

【0051】

【毒性】

一般式(I-D)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用できることが確認された。

【0052】

【医薬品への適用】

一般式(I-D)で示される本発明化合物またはそれらの非毒性塩は、エラスターゼ阻害作用を有する化合物であり、哺乳動物、特にヒトにおけるエラスターゼによるエラスチン分解、コラーゲン繊維の分解、および/またはプロテオグリカン分解の異常亢進に起因する疾患、例えば、肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化、成人呼吸窮迫症(ARDS)、糸球体腎炎、心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、歯根膜病等の治療および/または予防に有用である。

【0053】

一般式(I-D)で示される本発明化合物またはその非毒性塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせ

が用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同 3,095,355 号に詳しく記載されている。

【 0 0 5 4 】

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

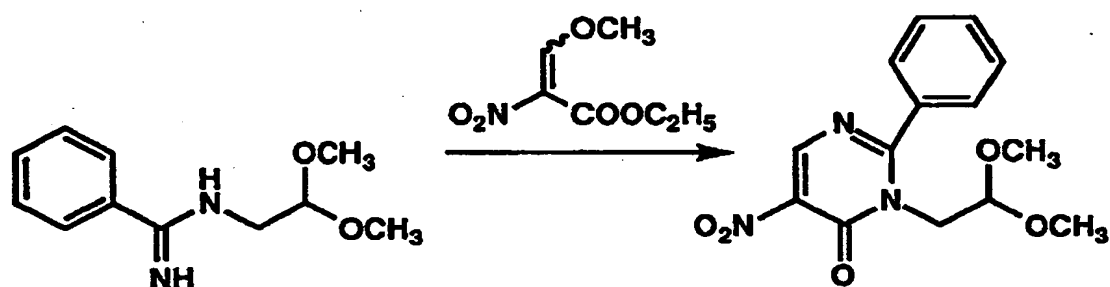
クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMR の箇所を示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【 0 0 5 5 】

実施例 1

1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1, 6 - ジヒドロピリミジンの製造

【化 4 5】



【0056】

N-(2,2-ジメトキシエチル)フェニルアミジン (1.42 g) のメタノール (40 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エチルエステル (1 g) のメタノール (23 ml) 溶液をゆっくり滴下した。反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1～1：1) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (0.824 g) を得た。

TLC : R_f 0.57 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)、

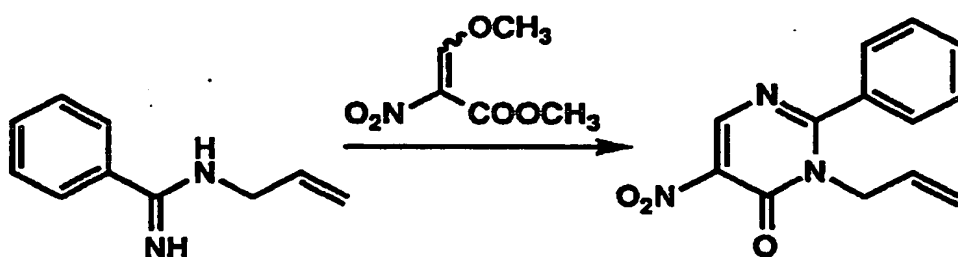
NMR (CDCl₃) : δ 8.97 (1H, s), 7.60-7.50 (5H, m), 4.86 (1H, t, J=5.4Hz), 4.24 (2H, d, J=5.4Hz), 3.33 (6H, s)。

【0057】

実施例 2

1-(2-プロペニル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造

【化 4 6】



【0058】

N-(2-プロペニル)フェニルアミジン (2.18g) のトルエン (62ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、30℃で3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル (2.0g) のトルエン (62ml) 溶液を2時間かけて滴下した。反応混合物を30℃で2時間攪拌した。反応混合物にメタノール (15ml) を加え、1N塩酸水溶液 (70ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、水 (30ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30ml) で順次洗浄し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル (8.1ml) に加熱して溶解し、再結晶化した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (2.48g) を得た。

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3)、

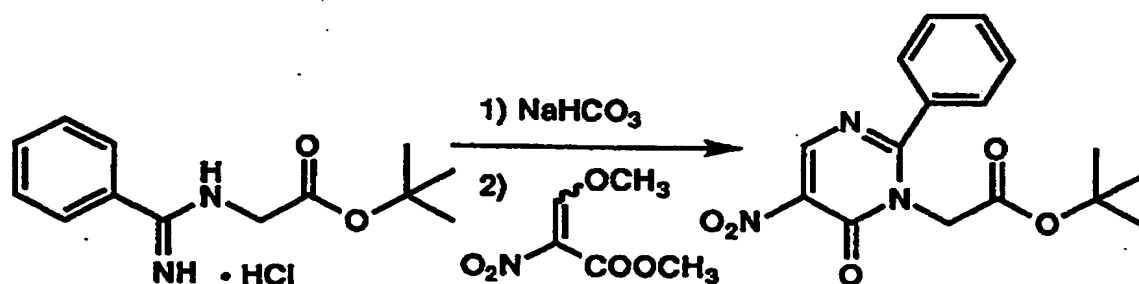
NMR (CDCl₃): δ 8.96 (1H, s), 7.65-7.50 (5H, m), 5.90 (1H, m), 5.30 (1H, dd, J=10.2, 0.8Hz), 5.04 (1H, dd, J=16.6, 0.8Hz), 4.67 (2H, dt, J=5.4, 0.8 Hz)。

【0059】

実施例3

1-(t-ブトキシカルボニルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造

【化47】



【0060】

炭酸水素ナトリウム (25g) の水 (145ml) とトルエン (70ml) 混合溶液にN-(t-ブトキシカルボニルメチル)フェニルアミジン・塩酸塩 (6.5g)

を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物をトルエン (70ml) で2回抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、フリーのN-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジンのトルエン溶液を得た。この溶液に、アルゴン雰囲気下、3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸メチルエステル (3.17g) のトルエン (40ml) 溶液を1時間かけて滴下した。反応混合物を30℃で1時間、50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物にメタノール (15ml) を加え、1N塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をイソプロパノールで再結晶化し、下記の物性値を有する本発明化合物 (5.2g) を得た。

TLC: Rf 0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3)、

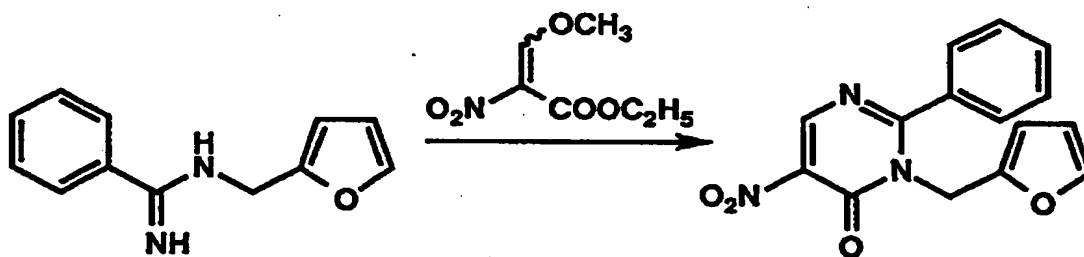
NMR (CDCl₃): δ 9.00 (1H, s), 7.70-7.50 (5H, m), 4.63 (2H, s), 1.46 (9H, s)。

【0061】

実施例4

1-(フラン-2-イルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン

【化48】



【0062】

N-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル) フェニルアミジン (10.32g) のトルエン (300ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、100℃で3-メトキシ-2-ニトロアクリル酸エチルエステル (9.03g) のトルエン (250ml) 溶液をゆっくり滴下し

た。反応混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 N 塩酸水溶液 (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml)、水 (150 ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル (100 ml) で、再結晶化した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (7.6 g) を得た。

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2)、

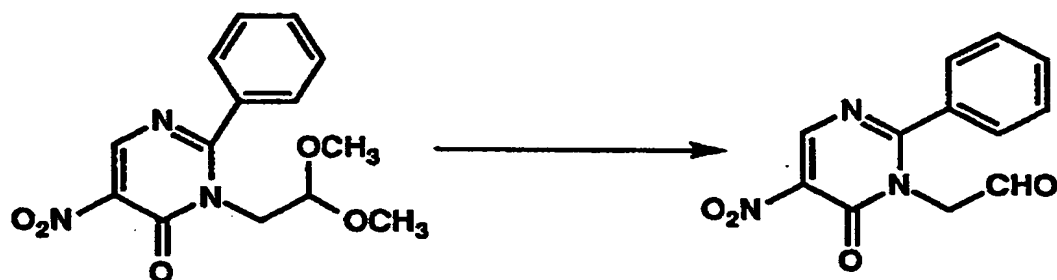
NMR (CDCl₃) : δ 8.94 (1H, s), 7.66-7.53 (5H, m), 7.32 (1H, t, J=1.5 Hz), 6.31 (2H, d, J=1.5 Hz), 5.28 (2H, s)。

【0063】

実施例 5 (1)

1-(ホルミルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造

【化 49】



【0064】

実施例 1 で製造した化合物 (100 mg) の水 (0.1 ml) とトリフルオロ酢酸 (0.4 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、下記の物性値を有する本発明化合物 (84 mg) を得た。

TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)、

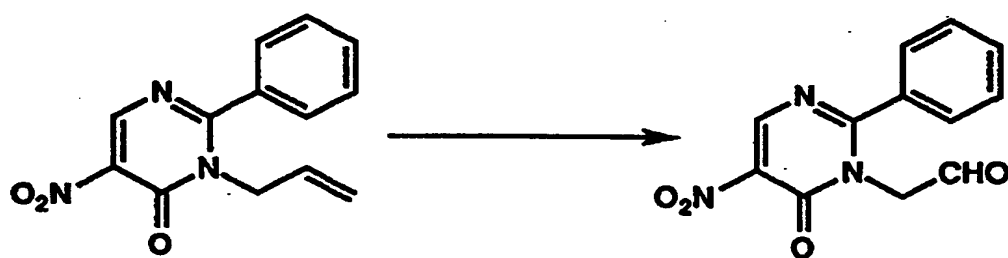
NMR (CDCl₃) : δ 9.65 (1H, s), 9.10 (1H, s), 7.75-7.40 (5H, m), 4.96 (2H, s)。

【0065】

実施例 5 (2)

1-(ホルミルメチル)-6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジンの製造

【化 50】



【0066】

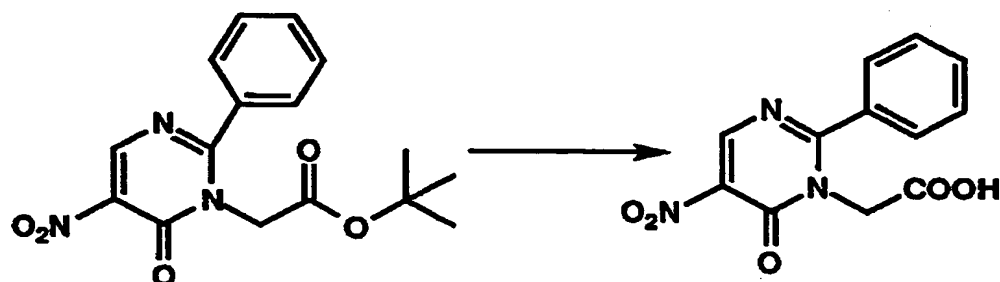
実施例 2 で製造した化合物 (514mg) のジクロロメタン (18ml) とメタノール (2ml) の混合溶液に -70°C で反応溶液が青くなるまでオゾンを吹き込んだ。反応混合物に -70°C でアルゴンを吹き込み、さらにジメチルスルフィド (0.179ml) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物に、水 (1ml) と *t*-ブタノール (10ml) を加えて濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルで再結晶化し、実施例 5 (1) で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物 (400mg) を得た。

【0067】

実施例 6 (1)

6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イルメチルカルボン酸の製造

【化 5 1】



【0068】

実施例 3 で製造した化合物 (5g) のトリフルオロ酢酸 (10ml) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで洗浄し、下記の物性値を有する本発明化合物 (3.8g) を得た。

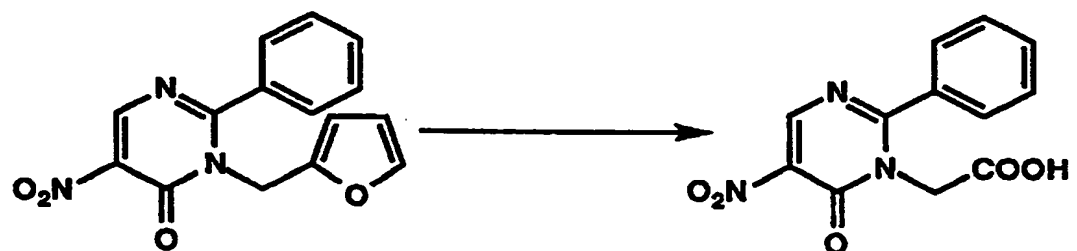
TLC : R_f 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
NMR (DMSO-d₆) : δ 9.07 (1H, s), 7.70-7.55 (5H, m), 4.59 (2H, s)。

【0069】

実施例 6 (2)

6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イルメチルカルボン酸の製造

【化 5 2】



【0070】

実施例 4 で製造した化合物 (297mg) のジクロロメタン (18ml) とメタノール (7ml) の混合溶液に、-70℃で反応溶液が青くなるまでオゾンを吹き

込んだ。反応混合物に -70°C でアルゴンを吹き込み、さらにジメチルスルフィド(1.0ml)を加えた。反応混合物を室温まで昇温した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1~ジクロロメタン:メタノール:酢酸=20:2:1)で精製し、実施例6(1)で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物(48mg)を得た。

【0071】

実施例6(3)

6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリジン-1-イルメチルカルボン酸の製造

【化53】



【0072】

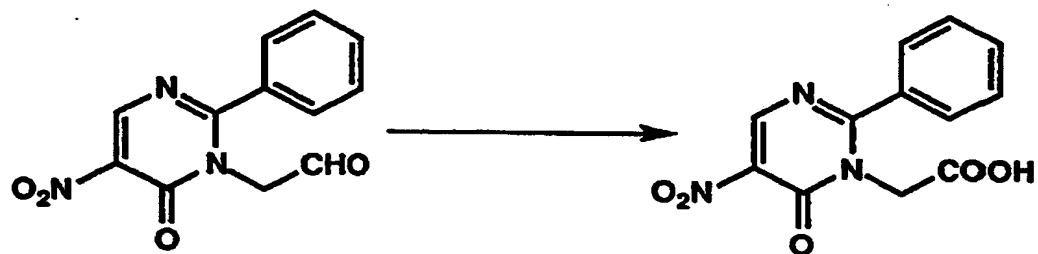
実施例2で製造した化合物(257mg)の四塩化炭素(3ml)とアセトニトリル(3ml)の混合溶液に、水(3ml)と過ヨウ素酸ナトリウム(1.07g)と三塩化ルテニウム(0.2mg)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にヘキサン:酢酸エチル=2:3溶液を加え、析出した固体をろ過し、乾燥し、実施例6(1)で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物(107mg)を得た。

【0073】

実施例6(4)

6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イルメチルカルボン酸の製造

【化54】



【0074】

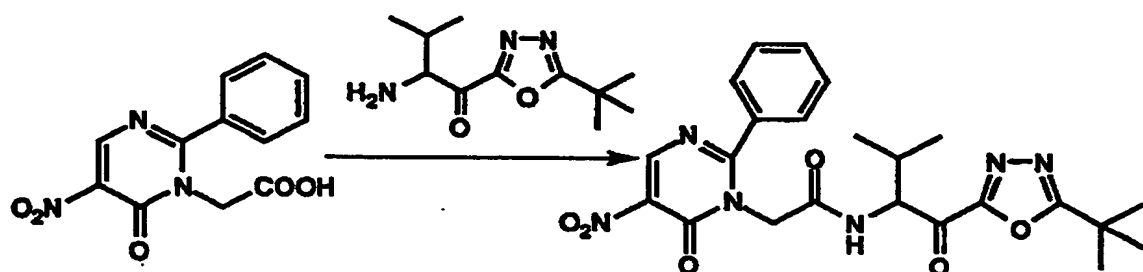
実施例5(1)または5(2)で製造された化合物(5.91g)のt-ブタノール(22.8ml)と水(5.7ml)混合溶液に、室温でリン酸2水素ナトリウム緩衝液[リン酸2水素ナトリウム・2水和物(3.28g)の水(9.12ml)溶液]と2-メチル-2-ブテン(7.2g)を加えた。5℃に冷却し、亜塩素酸ナトリウム水溶液[亜塩素酸ナトリウム(6.19g、80%含有)の水(11.4ml)溶液]を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液(5.7ml)を加え、濃縮した。得られた残渣に、2N塩酸水溶液(17.1ml)とt-ブタノール(9.6ml)を加え、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を2N塩酸水溶液(17.1ml)で2.5時間攪拌し、結晶をろ過し、乾燥し、実施例6(1)で製造した化合物と同じ物性値を有する本発明化合物(5.82g)を得た。

【0075】

実施例7

N-[(1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-[6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセトアミドの製造

【化 55】



【0076】

実施例 6 (1)、6 (2)、6 (3) または 6 (4) で製造した化合物 (1.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -20°C で N-メチルモルホリン (0.44 ml) を加えた。混合物に -20°C でクロロ蟻酸エチル (434 mg) を加えた。反応混合物を同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に (1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピルアミン・塩酸塩 (1.05 g) と N-メチルモルホリン (0.44 ml) を加えた。反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をエタノールで再結晶化し、下記の物性値を有する本発明化合物 (1.40 g) を得た。

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 11:9)、

NMR (CDCl_3): δ 8.97 (1H, s), 7.75-7.45 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.28 (1H, dd, J=8.6, 5.9 Hz), 4.91 (1H, d, J=15.7 Hz), 4.75 (1H, d, J=15.7 Hz), 2.60-2.35 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.03 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.7 Hz)。

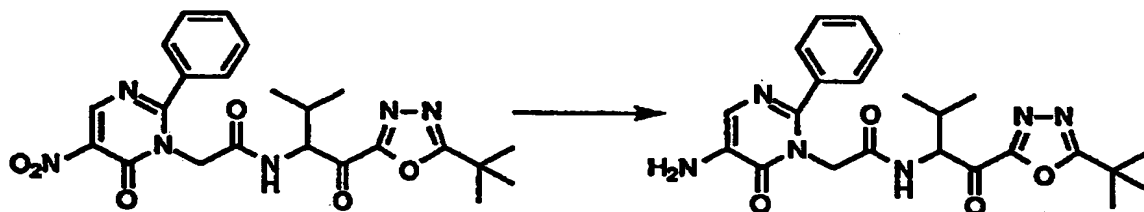
【0077】

実施例 8

N-[(1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-[6-オキソ-2-フェニル-5-アミノ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセトアミドの

製造

【化 5 6】



【0078】

実施例 7 で製造した化合物 (22mg) の酢酸エチル (0.5ml) 溶液に、10 %パラジウム-炭素 (3mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、セライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 酢酸エチル: エタノール=10:10:1) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (11mg) を得た。

TLC: Rf 0.60 (ジクロロメタン: 酢酸エチル: エタノール = 10 : 10 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.35 (6H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 5.44 (1H, dd, J=8.2, 4.9Hz), 4.68 (1H, d, J=15.4Hz), 4.58 (1H, d, J=15.4Hz), 2.64-2.40 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.07 (3H, d, J=6.8Hz), 0.88 (3H, d, J=6.8Hz).

【0079】

【製劑例】

製劑例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・N-[(1RS)-1-(5-(t-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカルボニル)-2-メチルプロピル]-2-[6-オキソ-2-フェニル-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]アセトアミド(

実施例 7 の化合物) 5.0 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
・微結晶セルロース 4.7 g

【 0 0 8 0 】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 本を得た。

・ N - [(1 R S) - 1 - (5 - (t - ブチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルカルボニル) - 2 - メチルプロピル] - 2 - [6 - オキソ - 2 - フェニル - 5 - ニトロ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] アセトアミド (

実施例 7 の化合物) 2.0 g
・マンニトール 2 0 g
・蒸留水 5 0 0 m l

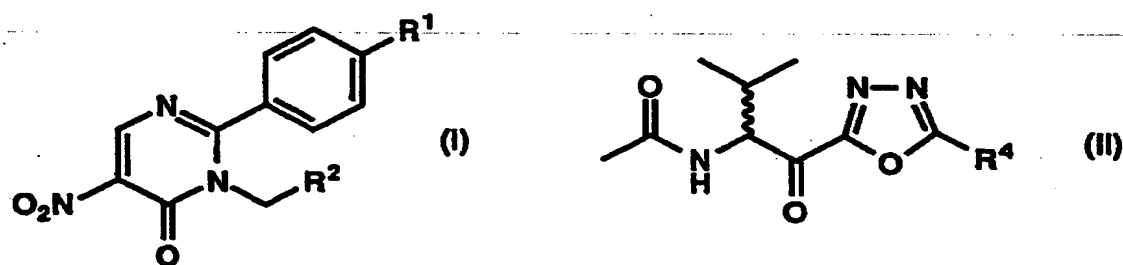
【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩。

[式中、 R^1 は H、F； R^2 は $-CH(OR^3)_2$ 、 t -ブトキシカルボニル、 $-CH=CH_2$ 、フラン-2-イル、 $-CHO$ 、 $-COOH$ または式 (II)； R^3 は Me または Et； R^4 は Me、 i -Pr、 n -Bu、 t -Bu、Ph、1-メチルシクロプロピル、ベンジル、3-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α , α -ジメチル-3-メチルベンジル、 α , α -ジメチル-3-トリフルオロメチルベンジルまたは α , α -ジメチル-3,4-メチレンジオキシベンジル]

【化 1】



【効果】 一般式 (I) で示されるピリミジン誘導体またはその非毒性塩は医薬品の重要な合成中間体および／またはエラスターゼ阻害剤として有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名 小野薬品工業株式会社

